

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **60-248666**

(43)Date of publication of application : **09.12.1985**

(51)Int.Cl.

C07D209/20

(21)Application number : **59-103748**

(71)Applicant : **ASAHI CHEM IND CO LTD**

(22)Date of filing : **24.05.1984**

(72)Inventor : **YOSHINO AKIRA
MATSUURA TERUO
SAITO RETSU**

(54) PROCESS FOR PHOTOCHEMICAL DEUTERATION AND TRITIATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To substitute at least a part of the hydrogen in a nitrogen-containing 5-membered heterocyclic compound to deuterium or tritium, easily, by irradiating the above heterocyclic compound with light of a specific wavelength range in the presence of an active deuterium compound or active tritium compound.

CONSTITUTION: A part of or the whole hydrogen atoms in a nitrogen-containing 5-membered heterocyclic compound such as indole, carbazole, tryptophan, etc. are substituted with deuterium (D) or tritium (T) to obtain a labeled compound useful as a reagent for medical analysis or clinical diagnostic radio-isotope reagent. In the above process, the objective compound can be prepared easily, in one step, under extremely mild condition, by irradiating the above 5-membered heterocyclic compound with light of 240W400nm wavelength in the presence of an active deuterium compound or active tritium compound corresponding to an active proton compound wherein a part of or the whole hydrogen atoms are substituted with D or T. The method can be applied even to a highly unstable compound.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-248666

⑬ Int.Cl.⁴
C 07 D 209/20

識別記号 庁内整理番号
7306-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)12月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全2頁)

⑮ 発明の名称 光化学的重水素化、三重水素化方法

⑯ 特 願 昭59-103748

⑰ 出 願 昭59(1984)5月24日

⑱ 発 明 者 吉 野 彰 川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成工業株式会社内
⑲ 発 明 者 松 浦 輝 男 京都市右京区桂川島権田町21-26
⑲ 発 明 者 齊 藤 烈 京都市山科区勸修寺柴山1-21
⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

明 細 書

1. 発明の名称

光化学的重水素化、三重水素化方法

2. 特許請求の範囲

含窒素複素5員環系化合物を活性重水素化合物又は活性三重水素化合物の存在下240nm~400nmの波長範囲で光照射せしめることにより該5員環系化合物中の水素原子の一部又は全部を重水素又は三重水素に変換せしめる方法

3. 発明の詳細な説明

本発明は重水素原子(以下Dと称す)又は三重水素原子(以下Tと称す)でラベル化された環状化合物の新規な製造方法に関する。

従来よりD化合物、T化合物等は各種分析用試薬、臨床検査薬として広く用いられているが一般にその製造は非常に多数の工程が必要であり、極めて高価であり、しかも限られた化合物しか得られなかつた。

本発明者らは、特に生理活性物質の基本骨格として近年注目されている含窒素複素環系化合物の

D化方法、T化方法につき、より容易な方法を鋭意検討の結果、含窒素複素5員環系化合物を活性重水素化合物、又は活性三重水素化合物の存在下240nm~400nmの波長範囲で光照射せしめることにより該5員環系化合物中の水素原子の一部又は全部を重水素又は三重水素に変換せしめる方法を見出すことにより本発明を完成するに至つた。

本発明で用いられる含窒素複素5員環系化合物を例示すればインドール、カルバゾール、トリプトファン、トリプタミン、セロトニン、インドール酢酸、メラトニン、スカトール、グラミン等が挙げられ、更にはかかる含窒素複素5員環系化合物を骨格の一部としてなるグラミシジン、フロイジン等のポリペプチドも一例として挙げられる。

本発明で云う活性重水素化合物、活性三重水素化合物とは活性プロトン化合物の一部又は全部がD又はTに置換された化合物であり、その一例を示せば、

イ) 水素化合物

D₂O, HDO, T₂O, HTO 等

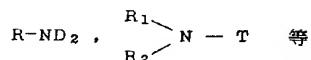
ロ) アルコール、フェノール系化合物

R-OD, R-OT 等

ハ) 酸性化合物

DCl, T₂SO₄, D₃PO₄, R-COOD, R-COOT,R-SO₃D, R-SO₃T 等

ニ) アミン系化合物



が挙げられる。

かかる化合物は通常容易に入手可能であり、又重水又は三重水から容易に製造される。

かかる活性重水素化合物又は活性三重水素化合物の存在下、前記含窒素複素5員環系化合物を光照射することにより容易にD化又はT化される。波長範囲は240nm～400nmが好ましく、240nm未満の場合は該5員環化合物の光化学的変化が併い好ましくない。又400nmを越す場合には円滑なD化、T化反応が進行せず好ましくない。通常用いられる光源としては低圧水銀灯、

高圧水銀灯、キセノンランプ、更にはレーザー光源等が用いられる。

本発明の方法の大きな特徴として、

イ) 条件が非常に温和である。

ロ) D化又はT化を一段で行える。

ハ) 非常に不安定な化合物にも適用できる。

等が挙げられる。即ち、温度条件は特に限定されないが、通常室温近辺で行うのがコスト的に有利である。又化合物が非常に不安定である場合には低温あるいは極低温領域で行うことも可能であり、この場合置換反応速度は殆んど影響を受けない。この光照射工程に際し要すれば溶媒を用いても良い。溶媒は特に限定されないが、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等の非プロトン性溶媒の方が好ましい。

かかる光化学的D化、T化反応は非常に速やかに進行し、条件により異なるが通常10分～5時間の範囲で行われる。前記の如く本発明の方法は極めて容易にD化、T化を行うことができ、しか

も本発明の方法で得られるD化、T化含窒素複素5員環系化合物は医用分析試薬、ラジオアイソトープ臨床検査薬として極めて有用である。

以下実施例により本発明を更に詳しく説明する。

実施例 1

市販のL-トリプトファン100mgを重水10mlに溶解し室温において窒素気流中、100W高圧水銀灯を光源として30分間光照射を行つた。その後重水を減圧下留去した後残渣をエタノールで再結晶したところ90mgの生成物を得た。

生成物の分析結果を第1表に示す。

第 1 表

融 点	290℃(分 解)	
1H n.m.r	δ 3.31 (dd 1H)	3.48 (dd 1H)
400MHz	4.06 (dd 1H)	7.20 (d, 1H)
in D ₂ O	7.29 (dd 1H)	7.32 (s, 1H)
	7.54 (d 1H)	
高分解質量スペクトル (メチルエステル化後)	M ⁺ 219.1118 (計算値219.1118 C ₁₂ H ₁₃ N ⁺ 2O ₂ D)	

実施例 2

重水10mlの代りに三重水素水10ml(0.5mCi/ml)を用いる以外は実施例1と全く同じ操作を行つた。

エタノールから再結晶することにより0.49mCi/mgのT化トリプトファンを得た。

実施例 3

市販L-トリプトフィル-L-チロシン50mgを重水10mlに溶かし窒素気流中、高圧水銀灯を光源として30分間照射を行つた。重水を減圧下留去した後、生成物のD化物を400MHz 1H n.m.r.で分析した結果、C-4位のD化率95%のD化-L-トリプトフィル-L-チロシンが得られた。

特許出願人 旭化成工業株式会社